

滋阴泻火中药为主对改善性早熟儿童骨骼发育作用及机理的探讨

蔡 德 培*

摘要 对女性特发性性早熟患儿 50 例采用滋阴泻火中药与甲地孕酮联合治疗, 32 例单纯使用甲地孕酮治疗, 对照组 25 例不用药物治疗。对照组于 1 年后骨龄差/年龄差值从 1.39 ± 0.24 上升为 1.54 ± 0.20 ($P < 0.01$), 最终身高预测值从 $154.2 \pm 5.3\text{cm}$ 下降至 $149.4 \pm 4.8\text{cm}$ ($P < 0.01$)。单纯使用甲地孕酮治疗, 对患儿骨龄提前及最终身高预测值下降趋势无明显影响。而联合治疗的患儿生长速率减慢, $\Delta\text{BA}/\Delta\text{CA}$ 值从 1.36 ± 0.19 下降为 0.65 ± 0.16 ($P < 0.001$), 最终身高的预测值从 $153.6 \pm 3.8\text{cm}$ 增加至 $158.8 \pm 4.4\text{cm}$ ($P < 0.01$)。研究结果表明, 滋阴泻火中药可明显减慢性早熟儿童的骨骼生长, 延缓其骨骼成熟, 从而防止骨骺过早融合并改善最终身高。

主题词 青春期, 早熟/中医药疗法 滋阴 骨和骨组织/药物作用

特发性性早熟患儿由于青春期提前, 使性征提早出现, 且因其骨骼生长加速, 骨骺提前融合, 故成年后身材将比正常人矮小。国外目前采用 Gn RH agonist 治疗性早熟^[1], 但价格十分昂贵, 非一般国内家庭所能承受, 且药源也比较困难, 而国内目前尚缺乏理想的治疗药物。为了探索适合国情的有效治疗途径, 我们采用滋阴泻火中药配合甲地孕酮治疗女性特发性性早熟。已观察到这一方案可明显缓解患儿下丘脑—垂体—卵巢轴功能的亢进并消退性征^[2]。为了进一步了解该方案对患儿骨骼发育的影响, 我们于治疗前后分别进行了生长速率和 X 线骨龄的测算, 桡骨骨密度和血清骨钙素水平的测定以及最终身高的预测, 并分析对比, 以观察滋阴泻火中药及甲地孕酮减慢骨骼发育、延缓骨骼成熟的作用, 并探讨其作用机理。

* 上海医科大学儿科医院, 上海枫林路 183 号 (200032)

收稿日期: 1997-05-17

1 一般临床资料

特发性真性性早熟女孩 82 例, 诊断及青春发育分期标准均按《小儿内分泌学》^[3]。各期的病例数、年龄及病程见表 1。

表 1 性早熟各期的病例数、年龄及病程

分期	例数	起病年龄(岁)	初诊年龄(岁)	病程(年)
Ⅱ	20	5.5~7.5	6.0~9.0	0.5~1.5
Ⅲ	20	6.0~8.0	7.0~10.5	1.0~2.5
Ⅳ	24	5.0~8.5	6.0~11.5	1.0~4.5
V	18	7.0~8.5	9.0~11.5	2.0~4.5

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法

中药+甲地孕酮组共 50 例, 其中 Tanner Ⅱ期 10 例, Ⅲ期 12 例, Ⅳ期 16 例, V 期 12 例。甲地孕酮组共 32 例, 其中 Tanner Ⅱ期 6 例, Ⅲ期 8 例, Ⅳ期 10 例, V 期 8 例。对照组共 25 例, 按相同诊断标准选择患儿, 不用药物治疗(系家长不愿让患儿接受药物治疗), 随访其病情变化, 作为对照, 其中 Tanner Ⅱ期 5 例, Ⅲ期 6 例, Ⅳ期 8 例, V 期 6 例。

甲地孕酮: 开始剂量为每日 6~8mg, 分 3 次服, 最后 1 次于临睡前服用。待临床上乳核明显变软缩小, 阴道涂片示雌激素水平显著降低后, 渐减为每日 3~4mg, 分 2~3 次服。疗程为 1 年。

滋阴泻火中药(简称中药): 方剂由生地、炙龟板、黄柏、知母等组成。由本院中药制剂室煎制成浓缩剂, 每毫升约含生药 2.5g, 每剂 60ml, 每日 1 剂, 分 2 次服。疗程同上。病情缓解后, 酌情减量, 长期服用以巩固疗效。

2.2 观察方法

2.2.1 年身高增长值: 每 3 个月测量 1 次身高, 并计算年身高增长值。

2.2.2 骨龄的测算和比较:拍摄左手正位X线片(包括腕骨和桡尺骨下端)。按 Greulich + Pyle 图谱法测算骨龄。于治疗前及疗程结束后分别测算1次。按初诊时骨龄/初诊时实足年龄公式计算治疗前的 $\Delta BA/\Delta CA$ 值;按治疗前后骨龄的差值/治疗前后实足年龄的差值公式计算治疗后的 $\Delta BA/\Delta CA$ 值^[4]。对照组则于初诊时及1年后分别摄片,按同样方法计算 $\Delta BA/\Delta CA$ 值。

2.2.3 骨矿含量及骨密度测定:以单光子吸收法,采用 SPA-4 型骨矿测定仪,²⁴¹Am 为放射源,测量部位为右侧桡骨中、下 1/3 交界处,测定指标为骨宽度(BW)、骨矿含量(BMC)及骨密度(BD)。同年龄儿童的正常值按参考文献^[3]。中药+甲地孕酮组患儿于初诊时及治疗3~4个月后分别测定1次。

2.2.4 血清骨钙素(BGP)测定:采用放射免疫分析法,试剂盒由解放军总医院东亚免疫技术研究所提供。正常值6~10岁为 $6.02 \pm 1.84 \mu\text{g/L}$,10~12岁为 $8.10 \pm 3.32 \mu\text{g/L}$ 。中药+甲地孕酮组患儿于初诊时及治疗3~4个月后分别测定1次。

2.2.5 最终身高的预测:按 Bayley-Pinneau 方法预测患儿的最终身高。对74例骨龄大于7岁的患儿于初诊时及1年后分别测算1次。

3 结果

3.1 年身高增长值(cm/a):中药+甲地孕酮组(50例)为 5.3 ± 1.8 ,甲地孕酮组(32例)为 6.7 ± 1.9 ,对照组(25例)为 7.2 ± 2.0 。中药+甲地孕酮组与甲地孕酮组及对照组相比,差异均有非常显著性($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。

表2 性早熟患儿治疗前后骨龄差/年龄差($\Delta BA/\Delta CA$)值的对比 ($\bar{X} \pm s$)

分组	中药+甲地孕酮组 (50例)	甲地孕酮组 (32例)	对照组 (25例)
治疗前	1.36 ± 0.19	1.37 ± 0.20	1.39 ± 0.24
治疗后	$0.65 \pm 0.16^{* \Delta}$	1.44 ± 0.18	$1.54 \pm 0.20^{**}$

* 与治疗前自身对比 $P < 0.001$, ** 与初诊时对比 $P < 0.01$

Δ 与对照组及甲地孕酮组相比 $P < 0.001$

3.2 骨龄的比较:表2示,中药+甲地孕酮组治疗前后自身比较,与对照组及甲地孕酮组比较,差异均有非常显著性。

3.3 骨矿含量及骨密度:中药+甲地孕酮组(50例)骨矿含量及骨密度Ⅳ~Ⅴ期与Ⅱ~Ⅲ期相比,有显著性差异($P < 0.01 \sim 0.001$);治疗前后自身对比亦有显著性差异($P < 0.05 \sim 0.001$),见表3。

3.4 血清骨钙素(BGP)比较:中药+甲地孕酮组(50例)血清骨钙素含量治疗前为 $16.85 \pm 3.16 \mu\text{g/L}$,治疗后为 $10.06 \pm 3.37 \mu\text{g/L}$,治疗前后自身对比差异有显著性($P < 0.001$)。

3.5 最终身高的预测值:表4示,中药+甲地孕酮组(50例)治疗前后自身对比,差异有显著性意义($P < 0.001$),与对照组及甲地孕酮组相比,差异亦有显著性($P < 0.001$)。

4 讨论

骨龄代表骨骼的成熟程度,骨矿含量及骨密度是骨盐沉积状态的一种定量指标,在儿童及青春期能够比较精确地反映骨骼的发育及成熟状态^[6]。我们的结果显示,性早熟患儿与同年龄的正常儿童相比,骨龄明显提前,骨矿含量及骨密度显著增高,病情越重,病程越长,增高也越严重,且最终身高的预测值显著低于正常儿童。单纯使用甲地孕酮治疗,对患儿骨龄提前及最终身高预测值下降的趋势无明显影响,而中药及甲地孕酮联合治疗则能明显减缓患儿的生长速度,显著改善骨龄提前的程度,明显降低骨矿含量及骨密度,并增加最终身高的预测值。说明中药具有一定减慢骨骼线性生长及延缓骨骼成熟的作用,从而可防止骨骼过早融合并改善最终身高。

骨钙素(Osteocalcin)即骨 γ 羧基谷氨酸蛋白(BGP)是成骨细胞分泌的一种多肽,主要生理功能是促进骨组织矿物质沉积和正常钙化,从而促进骨基质的成熟。血清骨钙素与骨组织中骨钙素水平呈正相关,故可作为骨形成的一项敏感而特异的生化指标。通过血清骨钙素的测定可了解成骨细胞特别是新形成的成骨细胞的功能活动状态^[7,8]。结果显示,性早熟患儿的

表3 中药+甲地孕酮组治疗前后骨矿含量及骨密度变化 ($\bar{X} \pm S$)

分期	例数	治疗前			治疗后		
		BW(cm)	BMC(g/cm)	BD(g/cm ²)	BW(cm)	BMC(g/cm)	BD(g/cm ²)
N~V	28	0.98±0.16 [#]	0.576±0.094 [#]	0.585±0.052 [#]	0.89±0.12 [*]	0.511±0.07 ^{**}	0.573±0.072 [*]
I~III	22	0.85±0.14	0.452±0.08	0.537±0.067	0.76±0.16	0.399±0.093 ^{**}	0.517±0.056 [*]

N~V期与I~III期相比[#] $P<0.01$,[#] $P<0.001$;与治疗前自身对比^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$,^{***} $P<0.001$

血清骨钙素水平比正常同龄儿显著增高,而经滋阴泻火中药治疗后,血清骨钙素的水平则显著降低,说明中药可明显抑制成骨细胞过度亢进的功能活动,这可能是其改善性早熟患儿骨骼发育的主要作用机理之一。

表4 性早熟患儿治疗前后预测最终身高(cm)的变化 ($\bar{X} \pm S$)

分组	中药+甲地孕酮组 (50例)	甲地孕酮组 (32例)	对照组 (25例)
治疗前	153.6±3.8	152.7±3.6	154.2±5.3
治疗后	158.8±4.4 ^{*△}	151.5±3.5	149.4±4.8 ^{**}

*与治疗前自身对比 $P<0.001$,**与初诊时相比 $P<0.01$;△与对照组及甲地孕酮组相比 $P<0.001$

5 参考文献

- 1 Wheeler M D, Styne D M. The treatment of precocious puberty. Endocr Metab Clin North Am 1991;20(1):183.
- 2 蔡德培,傅美娣. 滋阴泻火中药及甲地孕酮治疗女性特发

性早熟的研究. 见:吴伯平、王沛主编. 中国传统性医学. 北京:中国医药科技出版社,1994:35.

- 3 李永昶,颜纯. 小儿内分泌学. 北京:人民卫生出版社,1991;88,168.
- 4 Comite F, Cassorla F, et al. Luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty. JAMA 1986;255:2615.
- 5 王洪复,翁世芳. 上海市人群桡、尺骨骨矿含量的性别、年龄分布. 见:刘忠厚主编,骨质疏松症. 北京:化学工业出版社,1992:20.
- 6 Gunnes M. Bone mineral density in the cortical and trabecular distal forearm in healthy children and adolescents. Acta Paediatr 1994;83:463.
- 7 Johansen J S, Giwercman A. Serum bone gla-protein as a marker of bone growth in children and adolescents. J Clin Endocr Metab 1988;67:273.
- 8 孟昭亨. 骨钙素及其临床意义. 见:刘忠厚主编. 骨质疏松症. 北京:化学工业出版社,1992:457.

注:本课题为卫生部科研基金资助项目(96-1-197)

和缓透肤仪 消除您病痛

发明专利号:ZL92105612.5

骨质增生、肩周炎、关节炎、腰痛是中老年人常见的多发病,病程较长,易复发。由中国中医研究院基础理论研究所研制、众益公司生产的和缓牌DT-5型电子药物透肤仪是一种新颖的中、西药物导入式治疗仪,专治上述诸病。特别是配合北京同仁堂药酒厂生产的“骨刺消痛电导液”对治疗骨质增生引起的疼痛,有很好的治疗作用。此外,根据医生不同处方,本仪器配合不同药物,亦很适宜于治疗妇科(盆腔炎、乳腺增生症)疾病。(请在医生指导下使用)。

本仪器小巧轻便、安全可靠。适用于家庭保健、医生出诊、医院门诊。特别是该仪器配备了“非金属电极”,彻底消除了传统铅电极的毒副作用,是一项新的技术改进。

本仪器在本院各公司均有销售。欢迎采购,批发、零售均可。

DT-5电子药物透肤仪198元/台,非金属电极16元/副。邮购另加20元/台。

诚征各地区分销商

京药器监(准)字95第227008号 国医械广审(文)970150

中国中医研究院基础所众益公司

地址:北京东直门内北新仓18号 咨询电话:6401 11-2519

邮政编码:100700 联系人:叶德勤 欧阳海燕

(广告编号:9710-11)

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Observation on Unstable Angina Pectoris Treated with Alliin Injection and Its Influence on Plasmal Endothelin and Blood Sugar

Li Ge Shi Zaixiang Jia Haizhong et al.

The 34 cases in the treatment group were treated with alliin injection through Murphy drip for a course of 10 days with nitroglycerin group as control. Results demonstrated that the total effective rate for symptoms and ECG were 82% and 62% respectively for the treatment group. It also markedly lowered the level of plasmal endothelin, and that of blood sugar in diabetics. Adverse effects included local pain at the injection site and headache, the incidence of which were 18% and 6% respectively. This therapy is a satisfactory one for stubborn angina pectoris.

Authors' add: Sino-Japanese Friendship Hospital, Beijing 100029

Key Words: Angina pectoris, unstable/TCM therapy alliin/therapeutic application

(Original article on page 604)

Hyperprolactinemia Treated with Xianjia Granules. Observation on 112 Cases

Zhang Sijia He Chunna Lu Chunying, et al.

By comparing self-formulated Xianjia granule for the treatment of hyperprolactinemia (PRL) with that treated by Bromocriptine the total effective rates of both showed no significant statistical difference, including blood PRL value, effective rate, therapeutic course and accompanying symptoms, before and after treatment. But the incidence of side-effect of Xianjia granule was far less than the control group.

Authors' add: No. 454 Hospital of PLA Nanjing, 210002

Key words: Hyperprolactinemia/TCM therapy @ Xianjia Granules

(Original article on page 613)

Experiment on Improving Action of Nourishing-yin to Reduce Fire Herbs on Bone Growth in Children of Sexual Precocity and Its Mechanism

Cai Depei

Fifty cases of female idiopathic precocity were treated

with herbs of nourishing-yin to reduce fire combined with megestrol (Group A), another 32 cases were treated with megestrol alone (Group B) for a course of 1 year. Twenty-five cases were untreated as control (Group C). Results showed: for Group C after 1 year, the value of BA/CA increased from 1.39 ± 0.24 to 1.54 ± 0.2 ($P < 0.01$). The predicted final body height decreased from 154.2 ± 5.3 cm to 149.4 ± 4.8 cm, ($P < 0.01$). For Group B, no obvious effects were shown in both values. For Group A, the growth rate of the children slowed down BA/CA decreased from 1.36 ± 0.19 to 0.65 ± 0.16 ($P < 0.001$) the final predicted body height increased from 153.6 ± 3.8 cm to 158.8 ± 4.4 cm ($P < 0.001$), demonstrating that the said herbs markedly slow down the growth of skeleton, delays its maturity, thus prevents the premature fusion of epiphysis and improves the final body height.

Authors' add: Children Hospital Shanghai Medical University, Shanghai 200032

Key words: Puberty, premature/TCM therapy, nourishing-yin Bone and bone tissue/drug actions

(Original article on page 615)

Experimental Study on Action of Anti-stress Ulceration with Xinshen No. 1

Li Huiji Wu Cheng Zhang Shilin, et al.

Based on the TCM theory of "Unity of Spirit and Body" and emotional changes causing diseases, rat models were made by binding and water-immersion methods to produce stress ulceration. Counter-proved by treating such rats with compound-herbal recipe for regulating Qi descending adverse flowing and dissipating lumps, the Xinshen No. 1, it was proved that the nature of the functional disturbance in the models was the micro-circulatory disturbance of neural-hormonal system. Hence, the remedy yields therapeutic action spirit (emotional and psychic factors) and the body.

Authors' add: Tianjin College of TCM, Tianjin 300193

Key words: Peptic ulcer TCM therapy

@ Xinshen No. 1

(Original article on page 623)